

CH648754

Publication Title:

Pharmaceutical slow release tablet

Abstract:

Abstract of CH 648754

(A5) Translate this text The pharmaceutical slow release tablet comprises a rod-shaped compressed article which contains a matrix-based slow release tablet composition known per se and one or more active substances which are distributed homogeneously or in longitudinal layers. This compressed article has one or more relatively deep dividing grooves located on one side or both sides in the transverse direction and perpendicular to the smallest diameter. The tablets can easily be divided. The slow release effect of the broken halves is only slightly changed from that of the whole slow release tablet.

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 648 754 A5

⑤① Int. Cl.⁴: A 61 K 9/44

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENT SCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer: 7514/79

㉔ Anmeldungsdatum: 16.08.1979

㉔ Patent erteilt: 15.04.1985

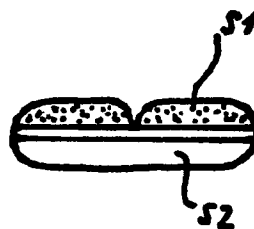
㉔ Patentschrift
veröffentlicht: 15.04.1985

㉔ Inhaber:
CIBA-GEIGY AG, Basel

㉔ Erfinder:
Hess, Hans, Dr., Binningen
Voellmy, Carlo, Dr., Rheinfelden

⑤④ **Pharmazeutische Retard-Tablette.**

⑤⑦ Die pharmazeutische Retard-Tablette besteht aus einem stäbchenförmigen Pressling, der eine an sich bekannte Retard-Tablettenmasse auf Matrixbasis und ein oder mehrere Wirkstoffe homogen oder in Längsrichtung schichtweise verteilt enthält. Dieser Pressling weist in Querrichtung und senkrecht zum kleinsten Durchmesser eine oder mehrere ein- oder beidseitig angeordnete relativ tiefe Bruchrillen auf. Die Tabletten sind leicht teilbar. Der Retard-Effekt der Bruchhälften ist im Vergleich zur ganzen Retard-Tablette nur geringfügig verändert.



PATENTANSPRÜCHE

1. Pharmazeutische Retard-Tablette bestehend aus einem stäbchenförmigen Pressling enthaltend eine Retard-Tablettenmasse auf Matrixbasis und ein- oder mehrere Wirkstoffe homogen oder in Längsrichtung schichtweise verteilt, welcher Pressling in Querrichtung und senkrecht zum kleinsten Durchmesser eine oder mehrere ein- oder beidseitig angeordnete relativ tiefe Bruchrillen aufweist.

2. Pharmazeutische Retard-Tablette gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Tiefe der einseitigen Bruchrillen oder die Gesamttiefe der beidseitigen gegenüberliegenden Bruchrillen $\frac{1}{3}$ bis $\frac{2}{3}$, vorzugsweise $\frac{2}{5}$ bis $\frac{1}{2}$, des kleinsten Durchmessers des Stäbchens beträgt.

Gegenstand der Erfindung ist eine teilbare pharmazeutische Retard-Tablette in Stäbchenform.

Pharmazeutische, perorale Darreichungsformen mit verzögerter Wirkstoffabgabe zwecks Aufrechterhaltung einer möglichst konstanten und langandauernden Wirkstoffkonzentration im Blutkreislauf, also sogenannte Retard-Formen, sind schon lange bekannt, insbesondere in der Form von überzogenen Tabletten und Kapseln. Weiter sind auch gewöhnliche Tabletten mit tiefen Bruchrillen als solche bekannt und demgemäss auch gewisse Vorteile der tiefen Bruchrillen, nämlich leichtere Brechbarkeit und im Ergebnis präziser dosierte Bruchteile. In diesem Zusammenhang kann auf folgende Patentschriften verwiesen werden: US 3 883 647, US D 201 497, US D 202 467 und DE-AS 1 200 790. Retard-Tabletten, die sich ohne wesentlichen Verlust der Retard-Wirkung in vorbestimmte gleichmässige Teile brechen lassen, wie dies für gewöhnliche Tabletten bekannt ist, hat es bis jetzt nicht gegeben, obwohl ein Bedarf dafür zweifellos besteht.

Die erfindungsgemässe pharmazeutische Retard-Tablette ist dadurch gekennzeichnet, dass sie aus einem stäbchenförmigen Pressling besteht, der eine Retard-Tablettenmasse auf Matrixbasis und ein oder mehrere Wirkstoffe homogen oder in Längsrichtung schichtweise verteilt enthält, welcher Pressling in Querrichtung und senkrecht zum kleinsten Durchmesser eine oder mehrere ein- oder beidseitig angeordnete, relativ tiefe Bruchrillen aufweist.

Die Tiefe der einseitigen Bruchrillen oder die Gesamttiefe der beidseitig gegenüberliegenden Bruchrillen beträgt vorzugsweise $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{2}$, vorzugsweise $\frac{2}{5}$ bis $\frac{1}{2}$ des kleinsten Durchmessers des Stäbchens. Die Seitenflächen der Bruchrillen sind vorzugsweise gewölbt.

Die Tablette kann ein- oder beidseitig biplan oder gewölbt und ein- oder beidseitig mit gegenüberliegenden oder versetzten Bruchrillen versehen werden und kann demgemäss in zwei oder mehrere vorbestimmte gleiche oder ungleiche Teile zerlegt werden. Dies erlaubt eine individuellere und somit genauere Dosierbarkeit des Arzneimittels je nach Krankheitsbild und Patient (Erwachsene gemäss Gewicht, Kinder, etc.).

Das Wesen der Erfindung besteht darin, dass durch die besondere Formgebung der vorliegenden Tablette (Stäbchenform mit relativ tiefen Bruchrillen) die Bruchfläche im Vergleich zur Gesamtoberfläche so klein wie möglich gehalten werden kann, so dass der Retard-Effekt nur geringfügig verändert wird und die Gewichtsstreuung der Bruchteile erheblich verringert wird. Überraschenderweise wurde zudem festgestellt, dass die Verminderung der Retard-Wirkung bei den Bruchstücken geringer ist, als eigentlich auf Grund der

um die unregelmässig strukturierten und porösen Bruchflächen vergrösserten Gesamtoberfläche erwartet werden müsste. Die erfindungsgemässen Retard-Tabletten haben ausser den Hauptvorteilen der leichten Teilbarkeit und des im Vergleich zur ganzen Retard-Tablette nur geringfügig veränderten Retard-Effekts der Bruchhälften noch folgende Vorteile: sie sind leicht markierbar durch Prägedruck oder Bedruckung und zwar beidseitig, z. B. Fabrikantennamen auf der einen Seite und Markenname und/oder eine Code-Bezeichnung des Arzneimittels auf der anderen; sie sind leicht schluckbar, sowohl als Ganzes, als auch als Bruchstücke, d. h. wesentlich leichter als runde Tabletten, bzw. deren Bruchstücke. Es lassen sich auch Mehrschicht-Tabletten mit verschiedenen Wirkstoffen bzw. verschiedenen Wirkstofffreigaben herstellen, wobei gewisse Schichten so angeordnet werden können, dass sie beim Brechen keine Bruchstellen aufweisen.

Durch zusätzliche seitliche Erweiterung der Bruchrillen lässt sich die Bruchfläche nochmals verkleinern, doch wird die Tablette dadurch sehr zerbrechlich, ganz abgesehen von den Herstellungsproblemen, die dadurch entstehen.

Für die Herstellung der erfindungsgemässen Retard-Tabletten können die üblichen, gegebenenfalls auf die verwendeten Wirkstoffe abgestimmten, Hilfsstoffe verwendet werden. Aus der leichten Brechbarkeit und der Neigung zum Deckeln (engl.: capping) der Tabletten ergibt sich, dass man vorzugsweise von fest zusammenhängenden Tablettenmassen ausgeht.

Das Matrixmaterial kann aus einem an sich inerten bzw. unverdaulichen Gemisch bestehen, z. B. aus Kunststoffen wie PVC, Acrylate und Methacrylate. Es kann aber auch ein Material sein, das einer fortschreitenden Aufweichung (z. B. hydrophile Gelbildner) oder einer Erosion im Verlauf der Magen-Darmpassage unterliegt (z. B. Lipide im Gemisch mit inerten Trägermaterialien oder verdaubare Di- und Triglyceride). Vielfach ist auch die Verwendung von an sich nicht retardierenden Füll- oder Trägerstoffen wie z. B. Bentonit, Talk, Di- und Tricalciumphosphate, Lactose, Kieselsäure, Cellulose u. dgl. gleichzeitig mit den retardierenden Materialien erforderlich oder von Vorteil.

Als retardierende Materialien können im Einzelnen folgende verwendet werden:

a) Essentiell wasserunlösliche:

Lipide: Fettalkohole, z. B. Cetylalkohol, Stearylalkohol, Cetostearylalkohol, Glyceride, z. B. Glycerinmonostearat, hydriertes Rizinusöl, hydriertes Baumwollsamöl, Gemische von Mono-, Di- und Triglyceriden pflanzlicher Öle; Wachse, z. B. Bienenwachs, Carnaubawachs; Paraffine, z. B. Paraffin, Erdwachs; Fettsäuren, z. B. Stearinsäure. Cellulosederivate, z. B. Äthylcellulose, Acetylcellulose. Polyvinylverbindungen, z. B. PVC, Polyvinylacetat und Copolymere mit Crotonsäure. Polyäthylen. Vinylchlorid-Vinylacetat-Copolymere. Polymere und Copolymere von Acrylaten und Methacrylaten, z. B. Copolymerisate von Acrylsäure-äthylester und Methacrylsäure-methylester.

b) Wasserlösliche bzw. mit Wasser quellbare:

Cellulosederivate, z. B. Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Na-carboxymethylcellulose (vorzugsweise Verbindungen mit höherer Viskosität). Polyacrylsäure (und Salze). Natürliche (anionische) Schleimstoffe: z. B. Xanthan Gummi, Guar Gummi, Tragant, Alginsäure und Salze.

Wirkstoffe, die im neutralen Darmmilieu nicht besonders gut, beim sauren pH des Magens aber besser löslich sind, können auch mit Zusätzen retardiert werden, die funktionelle Carboxylgruppen aufweisen (lösen sich im neutralen Be-

reich), z. B. Schellack, Cellulose-acetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Halbester von Maleinsäureanhydrid-Copolymeren.

Um die erfindungsgemässen Tabletten noch weiter zu festigen, können die Presslinge noch mit einem löslichen Filmüberzug versehen werden. Er soll aber nicht so dick sein, dass er die Brechbarkeit übermässig erschweren und gleichzeitig auch die Freigabe des Wirkstoffes steuern bzw. erheblich beeinflussen würde. Die bevorzugte Dicke ist 20–50 µm. Da viele Wirkstoffe bekanntlich einen unangenehmen bitteren Geschmack aufweisen, dient der Filmüberzug auch der Geschmacksabdeckung. Als Filmüberzugsmaterialien eignen sich besonders Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose (vor allem das letztere), z. T. im Gemisch mit Talk, Netzmitteln, Pigmenten (zur Erleichterung des Auftrages bzw. zur Kennzeichnung); ein Gemisch von Polyvinylpyrrolidon bzw. Copolymerisat von Polyvinylpyrrolidon und Polyvinylacetat mit Hydroxypropylmethylcellulose, Gemische von Schellack mit Hydroxypropylmethylcellulose oder Polyvinylacetat bzw. dessen Copolymeren mit Polyvinylpyrrolidon und Gemische von wasserlöslichen Cellulosederivaten (wie Hydroxypropylmethylcellulose) und wasserunlöslicher Äthylcellulose. Diese Überzüge werden, je nach Löslichkeit der Komponenten, in wässriger Lösung oder in organischer Lösung (Mischungen mit Schellack, Äthylcellulose) aufgetragen. Ferner können folgende Materialien verwendet werden: Mischungen von an sich wasserunlöslichen Arylaten (z. B. Copolymerisat von Acrylsäure-äthylester und Methacrylsäuremethylester), die in wässriger Dispersion verwendet werden, mit wasserlöslichen Bestandteilen, z. B. Lactose, Polyvinylpyrrolidon, Polyäthylenglykol, Hydroxypropylmethylcellulose.

Die Herstellung der Tablettenmasse kann durch Mischen des Feststoffteilchens (Wirkstoff und gegebenenfalls Füllstoff) mit Retardierungsmitteln oder durch Mischen bereits überzogener Wirkstoffteilchen mit gewöhnlichen Tablettenhilfsstoffen erfolgen. Das Überziehen kann erfolgen in Wirbelschichten, in Dragierkesseln, in schnellaufenden Mischern, aber auch mit Hilfe des Verfahrens der Mikroverkapselung.

Die Herstellung der Presslinge kann mit den für die Herstellung von stäbchenförmigen Presslingen bzw. Mehrschichttabletten bekannten Tablettiermaschinen erfolgen.

Andere Ziele und Vorteile der Erfindung ergeben sich aus der folgenden Beschreibung in Verbindung mit der Zeichnung, die verschiedene Ausführungsformen erläutert.

In den Figuren 1–3 ist a jeweils eine Seitenansicht, b eine Draufsicht und c eine Bruchstelle einer Tablette gemäss der Erfindung.

Figur 1 zeigt eine Tablette mit einer einseitigen Bruchrinne, wobei wie oben angegeben die Schicht S1 eine andere Zusammensetzung haben kann als die Schicht S2. Beim Brechen der Tablette bleibt die Schicht S1 ohne Bruchteile. Bei einem Kombinationspräparat befindet sich z. B. der retardierte Wirkstoff in Schicht S1 und der nicht retardierte in Schicht S2. Bei einer Tablette mit nur einem (retardierten) Wirkstoff kann die Schicht S2, auch als Placeboschicht vorhanden sein. Die Rillentiefe t beträgt z. B. $\frac{1}{3}$ der Höhe d des Presslings (d = kleinster Durchmesser des Presslings).

Figur 2 zeigt eine Tablette mit zwei einseitigen Bruchrillen, die sich entsprechend in 2 ungleiche oder 3 gleiche Teile zerlegen lässt. Die Bruchrillen können von gleichen oder ungleichen Tiefen sein.

Figur 3 zeigt eine Tablette mit 2 Paaren von beidseitig gegenüberliegenden Bruchrillen. Auch diese Tablette lässt sich entsprechend in 2 ungleiche oder 3 gleiche Teile zerlegen. Bei beidseitig gegenüberliegenden Bruchrillen ist die Gewichtsverteilung der Bruchteile am geringsten. Die Rillentiefe t ,

auch der beidseitig gegenüberliegenden Rillen kann verschieden sein. Sie ist z. B. bei beidseitig gegenüberliegenden Bruchrillen je $\frac{1}{3}$ der Höhe d des Presslings oder gesamthaft $\frac{1}{3}$ bis $\frac{2}{3}$ des Presslings.

Beispiel 1

2,0 kg Metoprolol-tartrat, 0,1 kg kolloidales Siliciumdioxid, 0,2 kg Calciumhydrogenphosphat und 0,25 kg mikrokristalline Cellulose werden gemischt und mit 0,6 kg einer wässrigen, 30%-igen Dispersion von Acrylsäureäthylester-Methacrylsäuremethylester 70:30 Copolymerisat in der Wirbelschicht granuliert. Die Einsprühgeschwindigkeit beträgt 300 ml pro Minute, die Zulufttemperatur 30 °C. Anschliessend wird während 20 Minuten bei 40 °C Zulufttemperatur in der gleichen Apparatur getrocknet. Das Granulat wird in einen Planetenmischer gebracht und mit 0,8 kg geschmolzenem und auf 60 °C erwärmtem Stearylalkohol versetzt und während 15 Minuten geknetet. Nach dem Abkühlen wird das Granulat durch ein Sieb mit Maschenweite 1 mm gedrückt und in einem Taumelmischer mit 0,05 kg Magnesiumstearat, 0,05 kg kolloidalem Siliciumdioxid und 0,4 kg Hydroxypropylmethylcellulose Viskosität 15 000 cps während 10 Minuten gemischt.

Das Verpressen dieses Metoprolol-Retardgranulates zu Tabletten zu je 445 mg Bruttogewicht erfolgt auf einer Rundläufer-Tablettenpresse mit geführten Stempeln folgender Dimensionen: Länge 17,0 mm, Breite 8,0 mm. Die Stempel sind gewölbt (Wölbungsradius 4,8 mm), und auf einem der beiden ist eine 2,0 mm tiefe (bezogen auf die Kalottenhöhe) auslaufende Bruchkerbe (Öffnungswinkel 45°–60°) angebracht. Die resultierenden Presslinge haben eine Höhe von insgesamt 4,6 mm.

Die Lackierung erfolgt in einem mit Schikanen ausgerüsteten Dragierkessel von 55 cm Durchmesser. Dabei werden 5 kg Presslinge mit einer Lacklösung bzw. Suspension, gemäss nachfolgender Rezeptur, mit Hilfe einer Zweistoffdüse kontinuierlich besprüht.

0,1 kg Hydroxypropylmethylcellulose (Viskosität 5 cps) werden in 1,2 kg entmineralisiertem Wasser gelöst, dazu werden unter Rühren 0,005 kg Polysorbat 80 und 0,05 kg Talk sowie 0,1 kg einer 20%igen homogenen Suspension von Titandioxid in einer Lösung von 0,007 kg Hydroxypropylmethylcellulose (5 cps) in 90%-igem Äthanol gegeben. Die aufgesprühte Menge beträgt 19 mg (Trockengewicht) pro Pressling. Die Zulufttemperatur beträgt 60 °C, die Temperatur der Presslinge im Kessel wird auf ca. 35 °C gehalten.

Die Auflösungsgeschwindigkeit der filmüberzogenen Tabletten wird mit der Durchmesser-methode bestimmt (F. Langebuecher, H. Rettig, Drug. Dev. Ind. Pharm. 3, 241 [1977]), und zwar mit einer Durchflussgeschwindigkeit von 16 ml pro Minute mit künstlichem Magensaft (pH 1,2, ohne Enzyme) während der ersten Stunde, anschliessend mit künstlichem Darmsaft (pH 7,5, ohne Enzyme) bei 37 °C. Für die Freisetzung von Metoprololtartrat in % des Sollgehaltes aus ganzen bzw. halbierten Filmtabletten sind folgende Ergebnisse typisch:

Zeit:	ganze Tablette:	halbierte Tablette
60 Min.	23%	27%
120 Min.	38%	43%
240 Min.	57%	65%
360 Min.	72%	78%

Beispiel 2

Retard-Granulat von Metoprolol-tartrat wird wie in Beispiel 1 angegeben hergestellt.

Daneben wird ein nicht-retardiertes Chlortalidon-Granulat wie folgt hergestellt:

0,25 kg Chlortalidon, 1,75 kg Lactose und 0,5 kg Maisstärke werden gemischt und mit 0,3 kg eines Kleisters aus 0,1 kg Maisstärke und 0,2 kg Wasser in einem Planetenmischer zu einer plastischen Masse verformt. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb von 2 mm Maschenweite getrieben und in der Wirbelschicht während 20 Minuten bei 60 °C getrocknet. Das durch ein Sieb von 1 mm Maschenweite getriebene, getrocknete Granulat wird mit 0,1 kg Talk, 0,01 kg Magnesiumstearat und 0,29 kg mikrokristalliner Cellulose vermischt.

Die Verpressung der beiden Granulate erfolgt auf einer Rundläufer-Tablettenmaschine mit geführten Stempeln, die die Herstellung von Schichttabletten erlaubt. Zunächst wird

4

das nicht retardierte Chlortalidon-Granulat zudosiert, anschließend aus einem zweiten Fülltrichter das Metoprolol-Retardgranulat. Zum Verpressen werden 2 Stempel für 2 verschiedene Bruchkerben mit folgenden Abmessungen verwendet: Länge 19,0 mm, Breite 7,0 mm. Der Wölbungsradius beträgt 4,2 mm. Die auslaufenden Bruchkerben im Pressling haben eine Tiefe von 1,7 mm (Kalottentiefe), auf der Seite der Metoprolol-Schicht und von 0,8 mm auf der Seite der Chlortalidon-Schicht. Es resultiert eine Tablettenhöhe von 6 mm.

Die Freisetzung von Metoprol-tartrat erfolgt in der unter Beispiel 1 angegebenen Weise, die Zerfallzeit der nicht retardierten Chlortalidon-Schicht beträgt 2–3 Minuten (Zerfallsprüfgerät nach USP, künstlicher Magensaft bei 37°).

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

